

Синтезы и реакции тиетанилксантинов

Шабалина Ю.В.,* Шарафутдинов Р.М., Губаева Р.А., Муратаев Д.З., Халиуллин Ф.А.

Башкирский государственный медицинский университет, 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
 Факс: 347 272 3751; тел: 347 274 4256; E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com

8-Замещенные 1-алкил-3-метилксантины, содержащие тиетановый, тиетаноксидный и тиетандиоксидный циклы, синтезированы алкилированием 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с последующим окислением и замещением атома брома на остаток нуклеофила.

Введение

В синтезе новых высокоэффективных и малотоксичных лекарственных средств гетероциклической структуры важное место занимают производные пурина – ксантины. В настоящее время широкое применение в медицине находят пуриновые алкалоиды (кофеин, теofilлин, теобромин), а также их синтетические аналоги, обладающие разнообразными видами биологической активности¹.

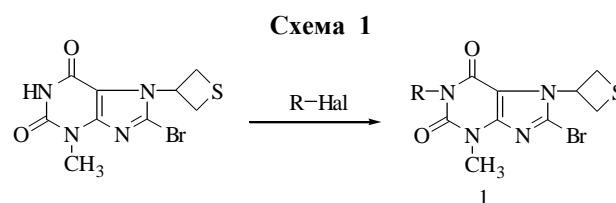
Введение в положение 1 молекулы теобромина 5-оксогексильного заместителя привело к созданию лекарственного препарата пентоксифиллина, обладающего антиагрегантными свойствами. В качестве лекарственных средств применяются также производные теofilлина, содержащие различные заместители у атома азота в положении 7 ксантинового бицикла: дипрофиллин, проявляющий бронхолитическую активность, содержит 2,3-дигидроксипропильный заместитель; ксантинола никотинат, расширяющий периферические сосуды, содержит 2-гидрокси-3-[N-(2-гидроксиэтил)-N-метиламино]пропильный заместитель.

В синтезе новых производных ксантина используется эпитиохлоргидрин (2-хлорметилтиран), который при взаимодействии с 8-замещенными ксантинами в водной среде в присутствии щелочи приводит к 8-замещенным 7-(тиетанил-3)ксантинам. На основе 3-метил- и 1,3-диметилксантинов, содержащих тиетановый цикл, синтезированы соединения с иммуотропной, бронхолитической, спазмолитической, гепатотропной активностью². 8-Бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин содержит незамещенную N-H группу в положении 1 и позволяет синтезировать перспективные в биологическом отношении 1-замещенные 7-(тиетанил-3)ксантины, а также продолжить изучение свойств четырехчленного тиетанового цикла.

Результаты и обсуждение

Изучение возможности алкилирования по N-1-положению проводили взаимодействием 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с йодистым метилом. 8-Бром-7-(тиетанил-3)теofilлин, синтезированный алкилированием 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина йодистым метилом, имеет константы, соответствующие литературным данным и не дает

депрессии температуры плавления с образцом, синтезированным по известной методике из 8-бромтеofilлина и эпитиохлоргидрина³. Следовательно, реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с алкилирующими реагентами идут по N-1-положению.



Учитывая невысокую реакционную способность ксантинов по 1-N-H связи, реакции 8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина с алкилирующими реагентами проводили в среде диметилформамида при комнатной температуре в присутствии эквимолярного количества гидроксида калия. Установлено, что алкилирование по N-1-положению йодистым этилом, йодистым пропилом, йодистым бутилом происходит в течение 4 часов; бромистым пентилом и йодистым гексилом – в течение 6 часов; хлористым бензилом – 7 часов. Увеличение времени алкилирования объясняется уменьшением реакционной способности алкилирующих реагентов в связи с удлинением углеводородного радикала или использованием хлорпроизводного.

1-Алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (1, схема 1) образуются с выходом 75-91%.

Спектры ЯМР ¹H синтезированных соединений содержат сигналы протонов 1-алкильных заместителей. Протоны 1-NCH₂ групп алкильных заместителей (кроме этильного и бензильного) имеют вид мультиплетов. Магнитная неэквивалентность 1-NCH₂ протонов, возможно, объясняется их заторможенным вращением вокруг связи N-C. Протоны бензильного заместителя регистрируются в виде синглета при 5,23 м.д. (1-NCH₂) и мультиплета в области 7,18-7,56 м.д. (C₆H₅). Спектры содержат также синглет метильной группы ксантина и характерные сигналы протонов тиетанового цикла в виде двух “ложных” триплетов в интервалах 3,2-3,4 и 4,3-4,5 м.д., соответствующие двум S(CH)₂ группам, и мультиплета в интервале 5,9-6,1 м.д., соответствующего NCH группы, что свидетельствует о сохранении тиетанового цикла.

Сигналы углеродов N-1-алкильных заместителей в спектрах ЯМР ¹³C также являются характерными. В

спектрах содержатся сигналы углеродов 3-NCH₃ группы, тиетанового цикла и углеродов ксантина.

1-Алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины представляют интерес как удобные синтоны для синтеза новых потенциально биологически активных рядов 8-замещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов, а также для дальнейшего изучения устойчивости тиетанового цикла к раскрытию под действием нуклеофильных реагентов.

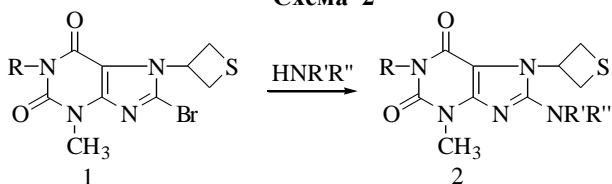
Нами изучены реакции 8-бромзамещенных 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов **1** с циклическими (пиперидином, гексаметиленимином, морфолином, пиперазином) и ациклическими аминами различного строения (моноэтаноламином, бензиламином, циклогексиламином, трисамином).

Выбор растворителя для проведения реакций осуществляли на основании реакционной способности амина и растворимости исходного тиетанилксантина в реакционной смеси. Для связывания выделяющейся бромистоводородной кислоты и более полного протекания реакций использовали 3-5-кратный мольный избыток аминов. Исследования показали, что реакции 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов с пиперидином, гексаметиленимином, морфолином и пиперазином проходят при кипячении в этаноле в течение 5 часов; с моноэтаноламином и бензиламином – в этаноле или изо-бутаноле в течение 5 часов; с циклогексиламином и трисамином – в изо-бутаноле в течение 5 часов или в диметилформамиде в течение 1 часа.

Использование большого избытка аминов и проведение реакций в высококипящем растворителе диметилформамиде не приводят к раскрытию тиетанового цикла, что подтверждает его высокую устойчивость к действию аминов.

В результате реакций образуются 8-аминозамещенные 1-алкил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины (**2**) с выходом 54-100% (схема 2).

Схема 2



В ИК спектрах наличие остатка пиперазина в структуре 8-пиперазинозамещенных производных подтверждается полосами поглощения валентных колебаний вторичной N-H связи в области 3224-3560 см⁻¹. В спектрах (2-гидроксиэтил)аминозамещенных имеются полосы валентных колебаний O-H и N-H связей в области 3256-3496 см⁻¹, подтверждающие наличие остатка моноэтаноламина.

Нуклеофильное замещение атома брома исходных соединений подтверждается наличием в спектрах ЯМР сигналов соответствующих аминов. Замещение атома брома на остаток амина приводит к смещению мультиплета NCH группы в сторону сильных полей примерно на 0,5 м.д. Химические сдвиги и вид сигналов подтверждают сохранение тиетанового цикла. Спектры содержат также характерные

сигналы протонов N-1-алкильных заместителей и синглет метильной группы ксантина.

1-Алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантины исследованы нами в реакциях окисления атома серы тиетанового цикла. Окисление атома серы тиетанового цикла до IV-валентного состояния происходит под действием 2-кратного мольного избытка перекиси водорода в среде ледяной уксусной кислоты при выдерживании реагентов при комнатной температуре в течение 1,5 часов. 8-Бромзамещенные 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантины (**3**) образуются с выходом 49-81% (схема 3).

В спектрах ЯМР ¹H 8-бромзамещенных 1-алкил-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинов наблюдаются характерные для тиетанового цикла сигналы. По сравнению со спектрами исходных 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов происходит смещение сигналов S(CH₂)₂ группы, расположенной в сильнополюсной области, на 0,15 м.д., сигналов NCH протонов на 0,5 м.д. в сторону слабых полей, что объясняется электроноакцепторным влиянием сульфоксидной группы.

Окисление тиетанового цикла до тиетаноксидного подтверждается также ЯМР ¹³C-спектром, где регистрируются сигналы углеродов симметричного тиетанового цикла при 42,15 м.д. (S(CH₂)₂) и 52,67 м.д. (NCH). По сравнению с неокисленными 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинами сигнал углеродов S(CH₂)₂ группы смещен в сторону слабых полей на 7,4 м.д.

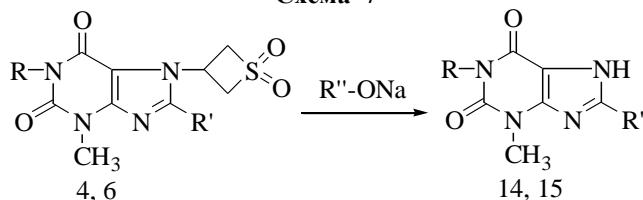
Сульфоны образуются окислением под действием 10-кратного мольного избытка перекиси водорода. Реакции проводятся при кипячении в среде ледяной уксусной кислоты в течение 0,5 часа. 8-Бромзамещенные 1-алкил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантины (**4**) образуются с выходом 44-56% (схема 3).

Окисление тиетанового цикла до тиетандиоксидного подтверждается наличием в ИК спектрах полос поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей SO₂ группы в областях 1120-1130 и 1310-1320 см⁻¹.

В спектрах ЯМР ¹H сульфонов наблюдается характерный для тиетанового цикла вид сигналов. По сравнению со спектрами исходных 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинов наблюдается сдвиг мультиплета сильнополюсной S(CH₂)₂ группы на 1 м.д., мультиплета слабополюсной S(CH₂)₂ группы на 0,8 м.д. в область слабых полей, мультиплета NCH группы в сильнополюсную область на 0,4 м.д. Разнонаправленное влияние SO₂ группы на химический сдвиг протонов тиетанового цикла объясняется, по-видимому, её анизотропией.

Окисление тиетанового цикла до тиетандиоксидного подтверждается также ЯМР ¹³C-спектром, где регистрируются сигналы углеродов симметричного тиетанового цикла: углерод NCH группы резонирует при 40,29 м.д., углероды S(CH₂)₂ группы – при 43,50 м.д. По сравнению с неокисленными 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантинами сигнал углерода NCH группы диоксотетанового цикла смещен на 12,5 м.д. в

Схема 7



интерес, поскольку позволяет синтезировать труднодоступные 8-замещенные 1-алкил-3-метилксантины, содержащие незамещенную NH группу в положении 7.

В качестве алкоголята натрия использовали этилат или изо-пропилат натрия, получаемые *in situ* при добавлении к этанолу или изо-пропанолу металлического натрия. Реакции 1-алкил-8-бром-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинов с алкоголятами натрия проводятся при нагревании в течение 0,5 часа. 8-Бромзамещенные 1-алкил-3-метилксантины (14) образуются с выходом 80-87% (схема 7).

Взаимодействие 8-аминозамещенных диоксотетанилксантинов с алкоголями натрия протекает в аналогичных условиях и приводит к образованию 8-аминозамещенных 1-алкил-3-метилксантинов (15) с выходом 67-93% (схема 7).

В данном методе синтеза показана возможность использования титандиоксидного заместителя в качестве возможной защитной группы N-7 атома ксантина, которая снимается легко и практически количественно. Синтезированные 7-NH производные ксантина являются перспективными реагентами в органическом синтезе, так как незамещенный атом азота в положении 7 обладает высокой реакционной способностью.

В результате элиминирования тиетандиоксидного цикла наряду с 8-замещенными 1-алкил-3-метилксантинами образуются 3-этокси- и 3-изопропокси-1,1-диоксотетаны с выходом 63-94%. Их константы и спектральные характеристики соответствуют литературным данным⁴.

В ИК спектрах 8-замещенных 1-алкил-3-метилксантинов наблюдается интенсивная полоса валентных колебаний N-H связи в области 3048-3088 см⁻¹; характерные полосы поглощения симметричных и асимметричных валентных колебаний связей SO₂

группы отсутствуют, что подтверждает предполагаемые структуры 7-НН производных.

Элиминирование тиетандиоксидного цикла подтверждается ЯМР ^1H -спектрами, где отсутствуют характерные сигналы протонов NCH и двух $\text{S}(\text{CH}_2)$ групп, наблюдаются сигналы протонов N-1- алкильных заместителей, метильной группы ксантина.

Экспериментальная часть

ИК Спектры соединений в виде суспензий в вазелиновом масле сняты на приборе “Specord M-80”, в таблетках с калия бромидом – на приборе “Инфралюм ФТ-02”. Спектры ЯМР ^1H сняты на приборах “Bruker AM-300” с рабочей частотой 300 МГц, “Bruker DRX-500” с рабочей частотой 500 МГц. Спектры ЯМР ^{13}C – на приборе “Bruker AM-300” с рабочей частотой 75 МГц. В качестве растворителей использованы дейтерированная вода, хлороформ, диметилсульфоксид, диметилформамид, в качестве внутренних стандартов – сигналы растворителей. Спектры ЯМР ^{13}C сняты с полным подавлением спин-спинового взаимодействия ядер углерода с протонами. Данные элементного анализа синтезированных соединений соответствуют вычисленным значениям. Индивидуальность синтезированных соединений определяли методом тонкослойной хроматографии на пластинках “Silufol”, “Sorbfil” в системе хлороформ – этанол (объемное соотношение 1:3) или в системе н-бутанол – уксусная кислота – вода (объемное соотношение 4:1:2). Пятна проявляли парами йода во влажной камере.

Библиографический список

- 1 Государственный реестр лекарственных средств. Официальное издание. Москва: Медицина, **2004**. В 2-х томах.
- 2 Халиуллин Ф.А., Катаев В.А., Алехин Е.К., Волкова С.С., Насыров Х.М., Строкин Ю.В. // Башкирский химический журнал. **1997**. Т. 4. С. 59.
- 3 Халиуллин Ф.А., Катаев В.А., Строкин Ю.В. // Химия гетероциклических соединений. **1991**. Т. 4. С. 516.
- 4 Халиуллин Ф.А., Клен Е.Э. // Журнал органической химии. **2009**. Т. 45. С. 138.